

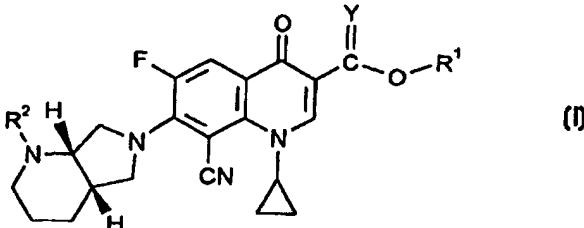
PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 471/04, A61K 31/44 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/31001 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. August 1997 (28.08.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00637 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Februar 1997 (12.02.97)		Street, Kansas City, MO 64112 (US). STUPP, Hans-Peter [DE/DE]; Rennbaumstrasse 67, D-51379 Leverkusen (DE). WETZSTEIN, Heinz-Georg [DE/DE]; Schleiermacherstrasse 13, D-51377 Leverkusen (DE).	
(30) Prioritätsdaten: 196 06 762.6 23. Februar 1996 (23.02.96) DE 196 33 805.0 22. August 1996 (22.08.96) DE		(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, KZ, LK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTEL, Stefan [DE/DE]; Margaretenhöhe 7, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). JAETSCH, Thomas [DE/DE]; Eintrachtstrasse 105, D-50668 Köln (DE). HIMMLER, Thomas [DE/DE]; Schöne Aussicht 1 B, D-51519 Odenthal (DE). RAST, Hans-Georg [DE/DE]; Rommerscheider Höhe 10, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). HALLENBACH, Werner [DE/DE]; Lichtenberger Strasse 68, D-40789 Monheim (DE). HEINEN, Ernst [DE/DE]; Am Klausenberg 78 A, D-51109 Köln (DE). PIRRO, Franz [DE/DE]; Zur Schlenkhecke 5, D-40764 Langenfeld (DE). SCHEER, Martin [DE/DE]; Herberts-Katzenberg 7, D-42113 Wuppertal (DE). STEGEMANN, Michael [DE/US]; Apartment 501, 712W 48th		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(54) Title: POSSIBLY SUBSTITUTED 8-CYANO-1-CYCLOPROPYL-7-(2,8-DIAZABICYCLO-[4.3.0]-NONAN-8-YL)-6-FLUORO-1,4-DIHYDRO-4-OXO-3-QUINOLIN CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES			
(54) Bezeichnung: GEGEBENENFALLS SUBSTITUIERTE 8-CYAN-1-CYCLOPROPYL-7-(2,8-DIAZABICYCLO-[4.3.0]-NONAN-8-YL)-6-FLUOR-1,4-DIHYDRO-4-OXO-3-CHINOLINCARBONSÄUREN UND IHRE DERivate			
(57) Abstract			
<p>The present invention relates to novel possibly substituted 8-cyano-1-cyclopropyl-7-(2,8-diazabicyclo-(4.3.0)-nonan-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolin carboxylic acids and their derivatives of the general formula (I) in which R¹ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl possibly substituted by hydroxy, methoxy, amino, methylamino or dimethylamino or (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, R² is hydrogen, benzyl, C₁-C₃ alkyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, radicals of the structures -CH=CH-COOR³, -CH₂CH₂COOR³, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂COCH₃, -CH₂COCH₃, where R³ is methyl or ethyl, or a radical of the general structure R⁴-(NH-CHR⁵-CO)_n, in which R⁴ is hydrogen, C₁-C₃ alkyl or the radical -COO-tert.-butyl, R⁵ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, hydroxalkyl, aminoalkyl, thioalkyl, carboxyalkyl or benzyl and n = 1 or 2, and Y is oxygen or sulphur. The invention further concerns the process for their production and their use in anti-bacterial agents.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue gegebenenfalls substituierte 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(2,8-diazabicyclo(4.3.0)nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel (I), in welcher R¹ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht, R² für Wasserstoff, Benzyl, C₁-C₃-Alkyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, Reste der Strukturen -CH=CH-COOR³, -CH₂CH₂COOR³, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂COCH₃, -CH₂COCH₃, in denen R³ für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur R⁴-(NH-CHR⁵-CO)_n steht, in der R⁴ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder den Rest -COO-tert.-Butyl steht, R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Hydroxalkyl, Aminoalkyl, Thioalkyl, Carboxyalkyl oder Benzyl steht und n = 1 oder 2 ist, und Y für Sauerstoff oder Schwefel steht, das Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in antibakteriellen Mitteln.</p>			



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

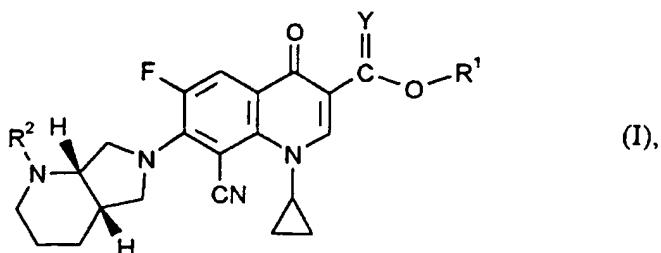
AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

5 **Gegebenenfalls substituierte 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(2,8-diazabicyclo-[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren und ihre Derivate**

Die vorliegende Erfindung betrifft die neue gegebenenfalls substituierte 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren, sowie ihre Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel.

10 Chinolincarbonsäuren und ihre antibakterielle Wirkung sind bereits bekannt geworden. So sind Ofloxacin, Norfloxacin, Enrofloxacin und Danofloxacin Wirkstoffe aus dieser Stoffklasse, die breite Verwendung in der Tiermedizin finden. Ihr Anwendung ist jedoch nicht immer zufriedenstellend.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft gegebenenfalls substituierte 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

20 R¹ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

25 R² für Wasserstoff, Benzyl, C₁-C₃-Alkyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, Reste der Strukturen -CH=CH-COOR³, -CH₂CH₂COOR³, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂COCH₃, -CH₂COCH₃, in denen R³ für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur R⁴-(NH-CHR⁵-CO)_n- steht, in der R⁴ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder den Rest -COO-tert.-Bu-

- 2 -

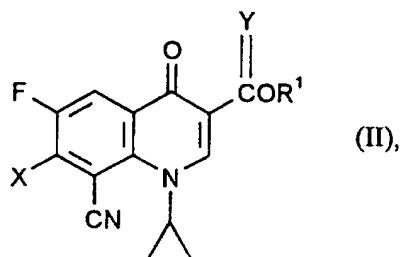
tyl steht, R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Thioalkyl, Carboxyalkyl oder Benzyl steht und n = 1 oder 2 ist,

und

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht.

5 Die Verbindungen der Formel (I) können in Form von Racematen oder als enantiomerenreine Verbindungen sowie in Form ihrer pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze sowie in Form ihrer Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze vorliegen.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft das Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierten 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Verbindungen der Formel (II)

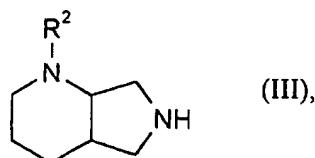


in welcher

15 R¹ und Y die oben angegebene Bedeutung hat und

X für Halogen, insbesondere für Fluor oder Chlor steht,

mit 2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonanen der Formel (III)



in welcher

R² die oben angegebene Bedeutung hat

gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindemitteln umsetzt. Gegebenenfalls wird anschließend der Carbonsäureester gespalten. Gegebenenfalls werden anschließend 5 Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Wasserstoff steht, N-alkyliert, N-alkenyliert oder N-acyliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen im Vergleich zu bekannten Vertretern diesen Strukturtyps eine höhere antibakterielle Wirkung, insbesondere gegen E. coli, Staphylokokken, Streptokokken, Salmonellen und Mycoplasmen auf. 10 Sie eignen sich daher als Wirkstoffe für die Human- und Veterinärmedizin. Vorteilhaft ist ihr rascher Abbau im Boden nach Ausscheidung durch den behandelten Organismus.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

R² für Wasserstoff, Benzyl, C₁-C₃-Alkyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, Reste der Strukturen -CH=CH-COOR³, -CH₂CH₂COOR³, -CH₂CH₂CN, -CH₂COCH₃, in denen R³ für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur R⁴-(NH-CHR⁵-CO)_n- steht, in der R⁴ 20 für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder den Rest -COO-tert.-Butyl steht, R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Thioalkyl oder Benzyl steht und n = 1 oder 2 ist,

und

25 Y für Sauerstoff steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze sowie die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren.

- 4 -

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

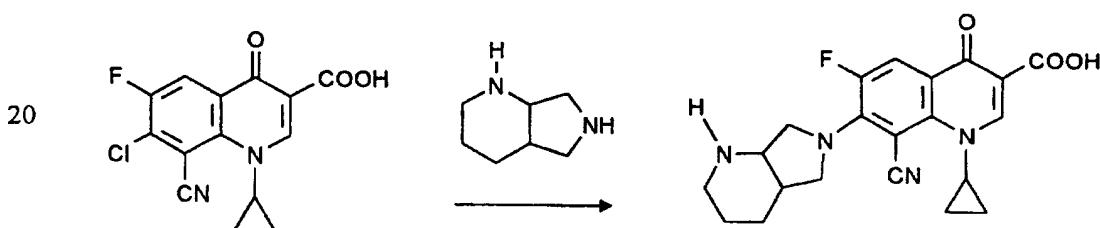
- R¹ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,
- 5 R² für Wasserstoff, Methyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, Reste der Strukturen -CH=CH-COOR³, -CH₂CH₂COOR³, -CH₂CH₂CN, -CH₂COCH₃, in denen R³ für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur R⁴-(NH-CHR⁵-CO)_n- steht, in der R⁴ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder den Rest -COO-tert.-Butyl steht, R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Thioalkyl oder Benzyl steht und n = 1 oder 2 ist,

und

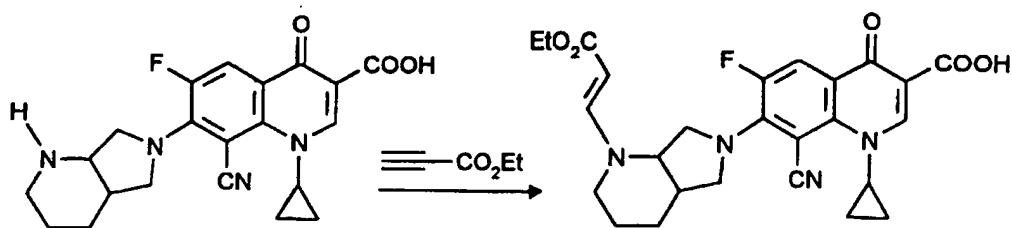
- Y für Sauerstoff steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze sowie die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren.

Verwendet man zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beispielsweise 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und 2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan, so kann der Reaktionsverlauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Verbindungen der Formel (I) können auch dadurch erhalten werden, daß man nach der Umsetzung einer Verbindung der Formel (II) mit 2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan eine weitere Umsetzung des erhaltenen Produktes durchführt. So können Verbindungen der Formel (I) mit R² gleich einem Rest -CH=CH-COOEt beispielsweise nach folgendem Formelschema erhalten werden:



Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ für Wasserstoff steht, können in an sich bekannter Weise N-alkyliert, N-alkenyliert oder N-acyliert werden.

5 Zur N-Alkylierung werden die dem Rest R² entsprechenden Alkylhalogenide, -hydroxide oder die dem Rest R² entsprechenden Alkenyle verwendet.

Zur N-Alkenylierung werden die dem Rest R² entsprechenden Alkinyle verwendet.

Zur N-Acylierung werden die dem Rest R² entsprechenden Acylhalogenide, insbesondere Chloride, oder Anhydride, verwendet.

10 Als Alkylhalogenide seien genannt: Benzylchlorid, C₁₋₃-Alkyliodide, -bromide, -chloride, Chlorethancarbonsäuremethyl- oder -ethylester, Chloraceton;

als Alkenyle oder Alkinyle seien genannt: Propinylcarbonsäuremethyl- oder -ethylester, Acrylsäureethylester, Acrylsäurenitril;

als Acylhalogenide oder Anhydride seien genannt: Acetylchlorid, Pivaloylchlorid, N-tert.-Butyloxycarbonyl-L-alanin-N-carboxyanhydrid.

15 Die N-Alkylierung mit Alkylhalogeniden erfolgt vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie z.B. Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Sulfolan oder Acetonitril.

20 Als Säurebinder können übliche anorganische und organische Säurebindungsmittel wie beispielsweise Alkalihydroxide, Alkalicarbonate oder organische Amine verwendet werden.

Die Reaktionstemperaturen können dabei in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise zwischen 50 und 150°C.

- 6 -

Die N-Alkylierung mit dem Rest R² entsprechenden Alkenylen und die N-Alkenylierung mit dem Rest R² entsprechenden Alkinylen erfolgt vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie z.B. Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidon, Glykol, Methylglykol oder Diethylenglykol.

- 5 Die Reaktionstemperaturen können dabei in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise zwischen 50 und 180°C.

- 10 Die N-Acylierung mit dem Rest R² entsprechenden Acylhalogeniden oder Anhydriden erfolgt vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie z.B. Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Sulfolan oder N-Methylpyrrolidon.

- 15 Die Umsetzung kann ohne ein Säurebindungsmittel oder auch in Gegenwart eines solchen durchgeführt werden.

- Als Säurebinder können übliche anorganische und organische Säurebindungsmittel wie beispielsweise Triethylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan und Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en eingesetzt werden.

- 20 Die Reaktionstemperaturen können dabei in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen -10°C und 200°C, bevorzugt zwischen 0 und 150°C.

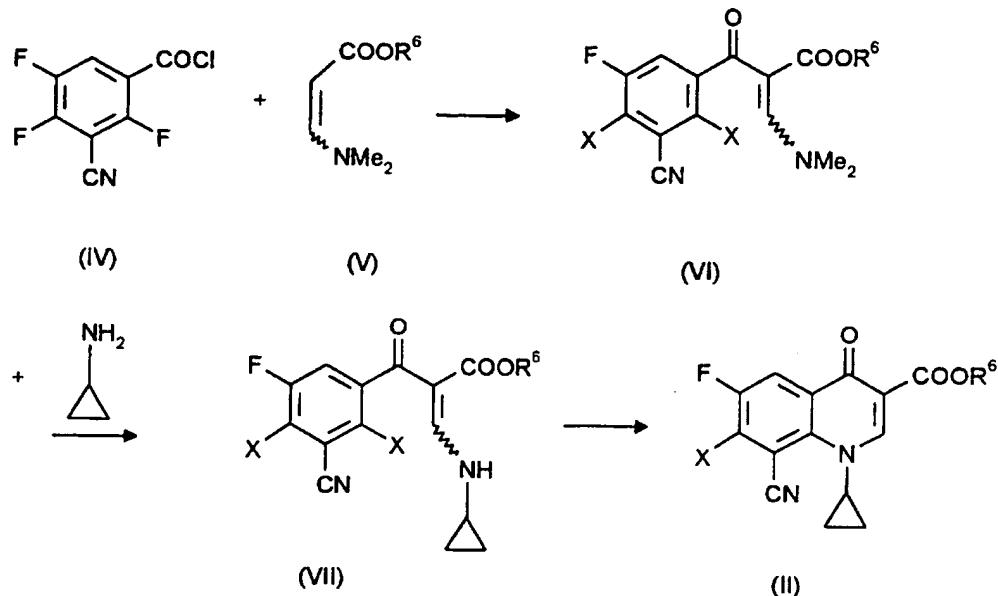
- 25 Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel (II) sind aus US-P 4 990 517 bekannt bzw. können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Z.B. seien genannt

- 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure
7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-methylester
8-Cyan-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure
8-Cyan-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäureethyl-ester.

So lassen sich die Verbindungen der Formel (II) z.B. herstellen, indem man eine Verbindung der Formel (IV) mit einem β-Dimethylamino-acrylsäureester der

- 7 -

Formel (V) umsetzt, das erhaltene Produkt der Formel (VI) mit Cyclopropylamin zu einer Verbindung der Formel (VII) umsetzt und anschließend die Verbindung (II) erhält:

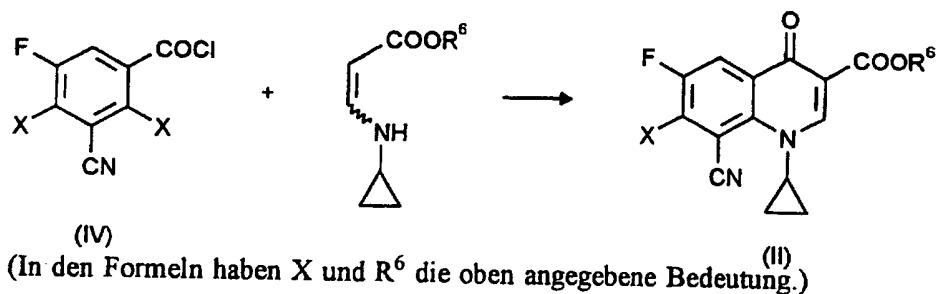


5 In obigen Formelschema steht

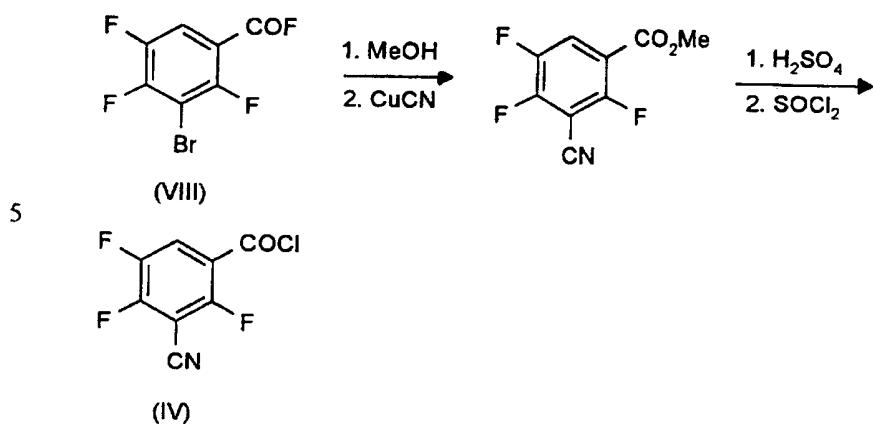
- X für Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor,
- R^6 für C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, das gegebenenfalls wie bei R^1 angegeben, substituiert ist.

10 Ebenso ist es möglich, eine Verbindung der Formel (IV) direkt mit β -Cyclopropylamino-acrylsäureester umzusetzen:

- 8 -



Dabei kann das z.B. Zwischenprodukt der Formel (IV) mit X = F nach folgendem Schema hergestellt werden:



Die Verbindung der Formel VIII ist bekannt am DE-A 3 631 906.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III), bei der die Verbindungen (III) auch in Form ihrer Salze, wie z.B. der Hydrochloride, eingesetzt werden können, wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethyl-phosphorsäuretrisamid, Sulfolan, Acetonitril, Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Glykolmonomethylether oder Pyridin vorgenommen. Ebenso können Gemische dieser Verdünnungsmittel verwendet werden.

15 Als Säurebinder können alle üblichen anorganischen und organischen SäurebindungsmitTEL verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonate, organische Amine und Amidine. Als besonders geeignet seien im

- 9 -

einzelnen genannt: Triethylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder überschüssiges Amin (III).

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 0 und 200°C, vorzugsweise zwischen 20
5 und 180°C.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drücken zwischen 1 bar und 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 mol der
10 Verbindung (II) 1 bis 15 mol, vorzugsweise 1 bis 6 mol der Verbindung (III) ein.

Freie Aminogruppen können während der Umsetzung durch eine geeignete Aminoschutzgruppe, z. B. durch den tert.-Butoxycarbonylrest, geschützt und nach Beendigung der Reaktion durch Behandlung mit einer geeigneten Säure wie Chlorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure wieder freigesetzt werden (siehe Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band E4, Seite 144 (1983); J.F.W. Mc
15 Omie, Protective Groups in Organic Chemistry (1973), Seite 43).

Die erfindungsgemäßen Ester können auch durch Umsetzung eines Alkalisalzes der zugrundeliegenden Carbonsäure, die gegebenenfalls am N-Atom durch eine Schutzgruppe wie den tert.-Butoxycarbonylrest geschützt sein kann, mit geeigneten
20 Halogenalkylderivaten in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Tetramethylharnstoff bei Temperaturen von etwa 0 bis 100°C, vorzugsweise 0 bis 50°C, erhalten werden.

Die Herstellung der Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in üblicher Weise z.B. durch Lösen des Betains in ausreichender Menge wässriger Säure und Ausfällen des Salzes mit einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Aceton, Acetonitril. Man kann auch äquivalente Mengen Betain und Säure in Wasser oder einem Alkohol wie Glykoloxyethylether erhitzen und anschließend bis zur Trockne eindampfen oder das ausgefallene Salz absaugen. Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure,
25 30

- 10 -

Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an saure oder basische Ionenaustauscher binden.

- 5 Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können auch dadurch erhalten werden, daß man einen Carbonsäureester der Formel (I) mit R¹ z.B. gleich Methyl oder Ethyl mit ausreichender Menge der entsprechenden Säure zu einer Carbonsäure der Formel (I) mit R¹ gleich Wasserstoff verseift und das Säureadditionssalz isoliert.
- 10 Die Alkali- oder Erdalkalisalze der erfindungsgemäßen Carbonsäuren werden beispielsweise durch Lösen des Betains in unterschüssiger Alkali- oder Erdalkalilauge, Filtration von ungelöstem Betain und Eindampfen des Filtrats bis zur Trockne erhalten. Pharmazeutisch geeignet sind Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze. Durch Umsetzung eines Alkali- oder Erdalkalisalzes mit einem geeigneten Silbersalz wie Silbernitrat werden die entsprechenden Silbersalze erhalten.
- 15 Alkali- oder Erdalkalisalze der erfindungsgemäßen Carbonsäuren können auch dadurch erhalten werden, daß man einen Carbonsäureester der Formel (I) mit R¹ z.B. gleich Methyl oder Ethyl mit einer ausreichenden Menge Alkali- oder Erdalkalilauge verseift und das entsprechende Alkali- oder Erdalkalisalz isoliert.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken stark antibiotisch und zeigen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum gegen grampositive und gramnegative Keime, insbesondere auch gegen solche, die resistent sind gegen verschiedene Antibiotika, wie z.B. Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Sulfonamide, Tetracycline.
- 25 Diese wertvollen Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Medizin und Tiermedizin sowie als Stoffe zur Konser vierung von anorganischen und organischen Materialien, insbesondere von organischen Materialien aller Art, z.B. Polymeren, Schmiermitteln, Farben, Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln und von Wasser.
- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein sehr breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gramnegative und grampositive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die durch diese

Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch verstärkte Wirkung vor allem auf resistente Keime und Mycoplasmen aus.

5 Gegenüber Bakterien, die gegenüber vergleichbare Substanzen als weniger empfindlich eingestuft werden, insbesondere resistenten *Staphylococcus aureus* und *E. coli*, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschende Wirkungssteigerungen.

10 Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Die Verbindungen eignen sich ferner zur Bekämpfung von Protozoonosen und Helminthosen.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in verschiedenen pharmazeutischen Zubereitungen angewendet werden. Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Injektions- und oral verabreichbare Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, ferner Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

20 Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütotoxicität bevorzugt zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien sowie gegen resistente und normal sensible Stämme wirksam. Durch die Bekämpfung der bakteriellen Er-

25 krankungen sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermieden werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

30 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säuretiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere,

- 12 -

Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, Vogelarten für Heim- und Zoohaltung. Ferner gehören dazu Nutz- und Zierfische.

5 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 50 mg, bevorzugt 1 bis 20 mg, Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

10 Die Wirkstoffe können auch zusammen mit dem Futter oder Trinkwasser der Tiere verabreicht werden.

Futter- und Nahrungsmittel enthalten 0,01 bis 100 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 50 ppm des Wirkstoffs in Kombination mit einem geeigneten eßbaren Material.

15 Ein solches Futter- und Nahrungsmittel kann sowohl für Heilzwecke als auch für prophylaktische Zwecke verwendet werden.

20 Die Herstellung eines solchen Futter- oder Nahrungsmittels erfolgt durch Mischen eines Konzentrats oder einer Vormischung, die 0,5 bis 30 %, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-% eines Wirkstoffs in Mischung mit einem eßbaren organischen oder anorganischen Träger enthält mit üblichen Futtermitteln. Eßbare Träger sind z.B. Maismehl oder Mais- und Sojabohnenmehl oder Mineralsalze, die vorzugsweise eine geringe Menge eines eßbaren Staubverhütungsöls, z.B. Maisöl oder Sojaöl, enthalten. Die hierbei erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Futtermittel vor seiner Verfütterung an die Tiere zugesetzt werden.

25 Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden per Reihenverdünnungsverfahren auf Iso-Sensitest Agar (Oxoid) bestimmt. Für jede Prüfsubstanz wurde eine Reihe von Agarplatten hergestellt, die bei jeweils doppelter Verdünnung abfallende Konzentrationen des Wirkstoffs enthielten. Die Agarplatten wurden mit einem Multipoint-Inokulator (Denley) beimpft. Zum Beimpfen wurden Übernachtkulturen der Erreger verwandt, die zuvor

so verdünnt wurden, daß jeder Impfpunkt ca. 10^4 koloniebildende Partikel enthielt. Die beimpften Agarplatten wurden bei 37°C bebrütet, und das Keimwachstum wurde nach ca. 20 Stunden abgelesen. Der MHK-Wert ($\mu\text{g}/\text{ml}$) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der mit bloßem Auge kein Wachstum zu erkennen war. Die Erfassung der MHK-Werte für Mycoplasmen erfolgte mikroskopisch nach einer Inkubationszeit von 5 bis 7 Tagen.

In der nachstehenden Tabelle sind die MHK-Werte einer der erfindungsgemäßen Verbindungen im Vergleich zu Enrofloxacin als Referenzverbindung aufgeführt.

10 **Tabelle 1:**
MHK-Werte ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

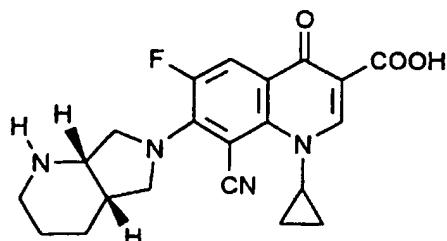
Spezies	Stamm	Bsp. 1	Enrofloxacin
E. coli	Ec 9658	0,004	0,03
Salmonella spp.	S 9659	0,06	0,5
Pseudomonas aeruginosa	P 9503	0,25	1,0
15 Bordetella bronchiseptica	B 9610	0,125	0,5
Actinobacillus pleuropneumoniae	App 06/94	0,008	0,06
Staphylococcus aureus	St 2941	0,015	0,125
20 Streptococcus agalactiae	Scc 9549	0,03	0,5
Streptococcus suis	Scc 9593	0,06	0,5
Actinomyces pyogenes	Am 9602	0,25	1,0
25 Mycoplasma bovis	M 9548	0,015	0,25
Mycoplasma iowae	M 95144	0,06	0,5
Mycoplasma hyorhinis	M 9557	0,004	0,06
Fusobacterium necrophorum	Ao 9620	0,03	4,0
Clostridium perfringens	Cl 9606	0,25	4,0

Die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Substanz aus Beispiel 1 konnte gegenüber der Referenzverbindung Enrofloxacin in einer Serumkinetik-Studie an Hunden gezeigt werden. Die Substanzen wurden in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht an jeweils 6 Hunden der Rasse Beagle geprüft. Dabei kamen die Applikationsarten intravenös (i. v.), intramuskulär (i. m.) und oral in einer einfachen Cross-Over-Anordnung zur Anwendung. Bei allen Applikationsarten konnte gezeigt werden, daß mit der erfindungsgemäßen Substanz aus Beispiel 1 ein höherer Spitzenwert der Serumkonzentration (C_{max}), eine größere Halbwertszeit ($t_{1/2}$) und eine längere Verweildauer (MRT) erreicht wird und somit eine größere Substanzmenge im Organismus zur Verfügung steht (Fläche unter der Serumspiegelkurve, AUC_{0-24}).
 5
 10

Tabelle 2:**Pharmakokinetische Daten**

	Beispiel 1			Enrofloxacin		
	i.v.	i.m.	oral	i.v.	i.m.	oral
C_{max} [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	/	2,4	1,3	/	2,1	1,0
$t_{1/2}$ [h]	10,5	6,9	9,5	3,7	2,9	4,3
MRT [h]	11,5	8,5	14,7	4,2	3,9	7,3
AUC_{0-24} [$\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$]	20,0	19,8	17,4	10,4	8,4	7,0

15
 20 Die gegenüber Enrofloxacin verbesserte Aufnahmearkeit der erfindungsgemäßen Verbindung aus Beispiel 1 konnte durch Verfütterung an 20 kg schwere Läuferschweine in einer Dosierung von 150 ppm nachgewiesen werden. Während die Tiere die Aufnahme Enrofloxacin-haltigen Futters in Dosierungen von bereits 50 ppm verweigern, wurde die erfindungsgemäße Substanz problemlos innerhalb von 15 Minuten restlos aufgenommen.

Herstellung der Wirkstoffe**Beispiel 1**

8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

5

10

15

690 mg (2.25 mmol) 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden mit 312 mg (2.47 mmol) (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan und 504 mg (4.50 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) in einem Gemisch aus 6.6 ml Dimethylformamid und 6.6 ml Acetonitril über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden i. Vak. entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die resultierende Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 7 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 650 mg (73 %)
Schmelzpunkt: 246-248°C (Zers.)

Beispiel 2

8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

20

5.00 g (12.6 mmol) 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden zwei Stunden in 95 ml 4 N Salzsäure/ Dioxan (1:1) bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

- 16 -

Ausbeute: 4.45 g (82 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 280°C (unter Zersetzung)

Beispiel 3

5 **8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Mesylat**

250 mg (0.63 mmol) 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden in 2 ml Wasser gelöst und mit einem Äquivalent Methansulfonsäure versetzt. Die Lösung wird 30 min bei Raumtemp. gerührt und dann auf 20 ml Ethanol gegeben. Der resultierende Niederschlag wird abgesaugt und anschließend getrocknet.
10 Ausbeute: 201 mg (65 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 118-124°C

Beispiel 4

15 **8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Tosylat**

250 mg (0.63 mmol) 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden in 2 ml Wasser gelöst und mit einem Äquivalent Toluolsulfonsäure versetzt. Die Lösung wird 30 min bei Raumtemp. gerührt und dann auf 20 ml Ethanol gegeben. Der resultierende Niederschlag wird abgesaugt und anschließend getrocknet.
20 Ausbeute: 309 mg (86 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 222-230°C

Beispiel 5

25 **8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Trifluoracetat**

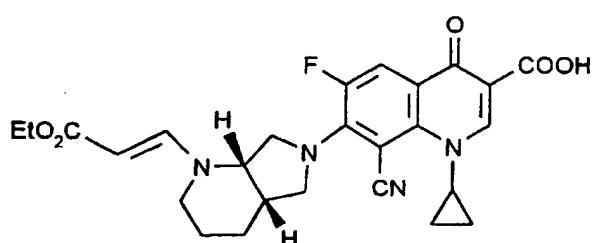
- 17 -

200 mg (0.50 mmol) 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden in 3 ml Ethanol suspendiert und mit einem Äquivalent Trifluoressigsäure versetzt. Die entstandene Lösung wird 30 min unter Rückfluß erhitzt und anschließend abgekühlt. Der resultierende Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen.

5 Ausbeute: 208 mg (81 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 170-178°C

Beispiel 6

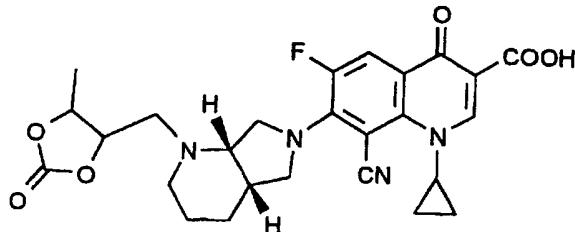


10 **8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-(2-ethoxycarbonyl-vinyl)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure**

400 mg (1.01 mmol) 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und 1.03 ml (10.1 mmol) Propiolsäureethylester werden in 7.5 ml Methylglykol 1 h auf 120°C erhitzen. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Wasser verrührt und abgesaugt. Das resultierende Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

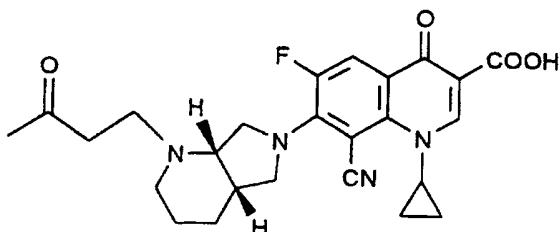
15 Ausbeute: 302 mg (61 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 180-182°C

Beispiel 7

8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

- 5 100 mg (0.25 mmol) 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 59 mg (0.30 mmol) 4-Bromomethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-on und 30 mg Kaliumhydrogencarbonat werden in 2 ml Dimethylformamid 30 min auf 140°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der resultierende Rückstand wird mit Wasser verrührt, abgesaugt und getrocknet.
- Ausbeute: 99 mg (77 % der Theorie)
- Schmelzpunkt: 175°C (unter Zersetzung)

15 **Beispiel 8**

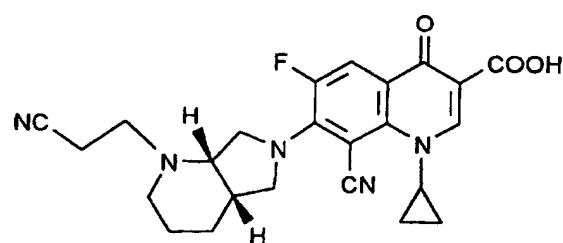
8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-(3-oxo-butyl)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

300 mg (0.76 mmol) 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und 0.63 ml (7.6 mmol) Methylvinylketon werden in 5 ml Methylglykol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Wasser verrührt
5 und abgesaugt.

Ausbeute: 245 mg (69 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 158-160°C

Beispiel 9

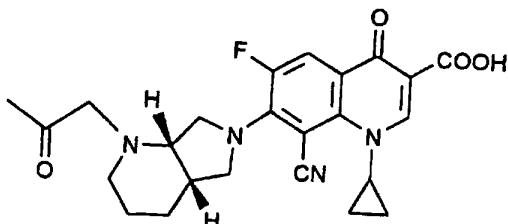


10 **8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-(2-cyanethyl)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure**

400 mg (1.01 mmol) 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und 1.03 ml (10.1 mmol) Acrylsäurenitril werden in 7.5 ml Methylglykol 1 h auf 120°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Wasser verrührt und abgesaugt. Das resultierende Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.
15

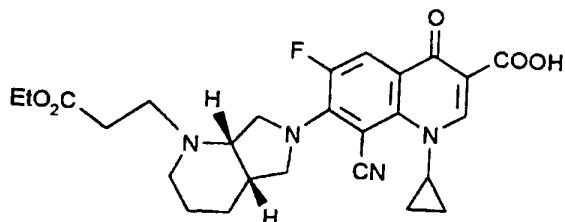
Ausbeute: 136 mg (91 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 250°C

Beispiel 10

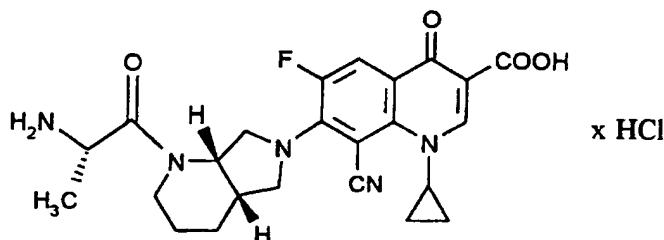
8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-(2-oxopropyl)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinic acid

5 Analog zum Beispiel 7 wird bei der Umsetzung mit Chloraceton die Titelverbindung erhalten.
Schmelzpunkt: 74-75°C

Beispiel 11

10 **8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinic acid**

Analog zum Beispiel 8 wird bei der Umsetzung mit Acrylsäureethylester die Titelverbindung erhalten.
Schmelzpunkt: 148-150°C

Beispiel 12

8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-((S)-alanyl)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

- 5 250 mg (0.63 mmol) 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 150 mg (0.69 mmol) N-tert.-Butyloxycarbonyl-L-alanin-N-carboxyanhydrid und 12.5 mg N,N-Dimethylaminopyridin werden in 7.5 ml Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird 3 h bei Raumtemp. gerührt und dann i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird mit 20 ml 4 N Salzsäure/Dioxan (1:1) versetzt und 3 h auf 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird i. Vak. eingeengt und anschließend der resultierende Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert.
- 10 Ausbeute: 164 mg (52 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 245°C (unter Zersetzung)

15 Beispiel 13

8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-((R)-alanyl)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

- Analog zum Beispiel 12 wird bei der Umsetzung mit N-tert.-Butyloxycarbonyl-D-alanin-N-carboxyanhydrid die Titelverbindung erhalten.
- 20 Schmelzpunkt: 213°C (unter Zersetzung)

Beispiel 14

8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-((S)-valinyl)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid

- 22 -

Analog zum Beispiel 12 wird bei der Umsetzung mit N-tert.-Butyloxycarbonyl-L-valin-N-carboxyanhydrid die Titelverbindung erhalten.

Schmelzpunkt: 255°C (unter Zersetzung)

Beispiel 15

- 5 **8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-((S)-phenylalanyl)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid**

Analog zum Beispiel 12 wird bei der Umsetzung mit N-tert.-Butyloxycarbonyl-L-phenylalanin-N-carboxyanhydrid die Titelverbindung erhalten.

Schmelzpunkt: 230°C (unter Zersetzung)

- 10 Beispiel 16

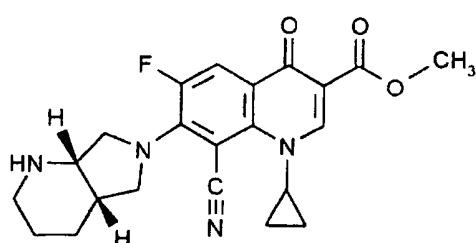
- 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2-((S)-leucinyl)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Hydrochlorid**

Analog zum Beispiel 12 wird bei der Umsetzung mit N-tert.-Butyloxycarbonyl-L-leucin-N-carboxyanhydrid die Titelverbindung erhalten.

15 Schmelzpunkt: 270-274°C (unter Zersetzung)

Beispiel 17

- 8-Cyano-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuremethylester**

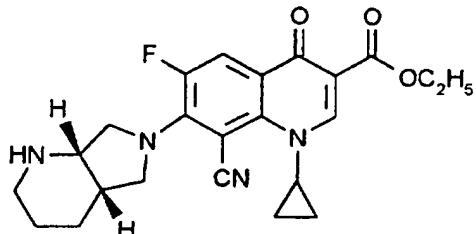


- 200 mg (0,625 mmol) 8-Cyano-1-cyclopropyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin carbonsäuremethylester, 86 mg (0,683 mmol) (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan und 150 mg (1,34 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan werden in 6 ml Acetonitril 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eingedampft und zwischen 15 ml Chloroform und 20 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige mit Chloroform nachextrahiert und die vereinigten Extrakte nach Trocknung mit Natriumsulfat eingedampft. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit Essigester/Ethanol/25%iger wäßriger Ammoniak-Lösung chromatographiert.
- 5 Ausbeute: 140 mg
- 10 Schmelzpunkt: 231°C (unter Zersetzung)

Beispiel 18

8-Cyano-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin carbonsäureethylester

15



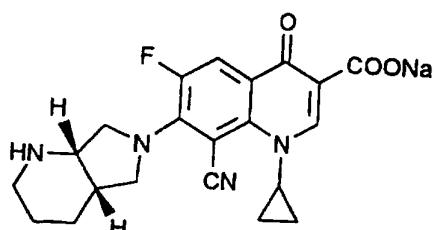
20

14,32 g (45 mmol) 8-Cyano-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin carbonsäureethylester, 6,31 g (50 mmol) (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan und 10,22 g (101 mmol) Triethylamin werden in 270 ml Acetonitril 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man läßt das Reaktionsgemisch einige Stunden bei Raumtemperatur stehen, saugt den auskristallisierten Feststoff ab, wäscht mit Acetonitril nach und trocknet. Man erhält 15,6 g beigen Feststoff (82 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 209 bis 210°C

Beispiel 19

8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Natriumsalz



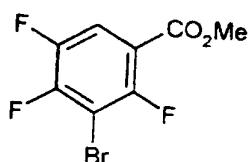
5 2,12 g (5 mmol) 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-[(1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-ethylester und 0,21 g (5,2 mmol) Natriumhydroxid werden in 10 ml Ethanol 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der überwiegende Teil der Ethanol wird dann im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit Hexan vermehrt und der resultierende Feststoff abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2,07 g beigen Feststoff (98,9 % der Theorie).
10 Schmelzpunkt: 235°C (unter Zersetzung)

Beispiel 20

Ethyl-8-cyano-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylat

Stufe a: Methyl-3-bromo-2,4,5-trifluorbenzoat

15



20

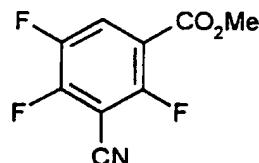
772 g 3-Bromo-2,3,5-trifluoro-benzoyl-fluorid werden unter Eiskühlung in 1460 ml Methanol und 340 g Triethylamin zugetropft. Die Mischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Wasser und Methylenechlorid aufgenommen; die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase erneut mit Methylenechlorid

- 25 -

behandelt. Die Methylenchloridphasen werden über Na_2CO_3 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Ausbeute: 752,4 g; Kochpunkt 122°C/20 mbar.

Stufe b: Methyl-3-cyano-2,4,5-trifluorobenzoat

5

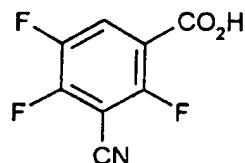


10 Eine Mischung aus 269 g Methyl-2-bromo-2,4,5-trifluorobenzoat, 108 g auf Kupfer(I)cyanid und 400 ml Dimethylformamid wird 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum abdestilliert. Fraktionierte Destillation ergibt

133 g der gewünschten Verbindung vom Kochpunkt 88-89°C/0,01 mbar.

Stufe c: 3-Cyano-2,4,5-trifluoro-benzoesäure

10



15

Eine Lösung von 156 g Methyl-3-cyano-2,4,5-trifluoro-benzoat in einer Mischung von 960 ml Eisessig, 140 ml Wasser und 69 ml aus H_2SO_4 conc. wird 8 Std. am Rückfluß gekocht. Die Essigsäure wird abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Der Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

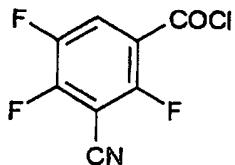
20

Ausbeute: 118,6 g weißes Pulver

Schmelzpunkt: 187-190

- 26 -

Stufe d: 3-Cyano-2,4,5-trifluoro-benzoyl-chlorid

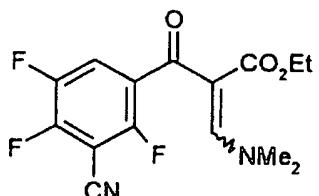


5

111 g 3-Cyano-2,4,5-trifluor-benzoësäure, 84 g aus Oxalylchlorid und einige Tropfen Dimethylformamid in 930 ml trockenes Methylenchlorid werden bei Zimmertemperatur 5 Std. gerührt. Die Mischung wird eingeengt und der Rückstand am Vakuum destilliert.

Ausbeute: 117,6 g eines gelben Öls

Stufe e: Ethyl-2-(3-Cyano-2,4,5-trifluoro-benzoyl)-3-dimethylaminoacrylat



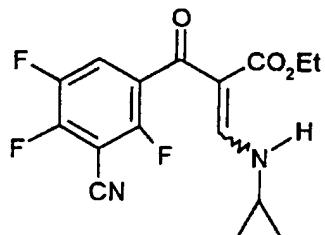
10

Eine Lösung von 55 g 3-Cyano-2,4,5-trifluoro-benzoylchlorid in 50 ml Toluol wird in einer Lösung von 36,5 g Ethyl-3-dimethylamino-acrylat und 26,5 g Triethylamine in 140 ml Toluol bei Temperatur zwischen 50 und 55°C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei 50°C gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Das rohe Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

15

- 27 -

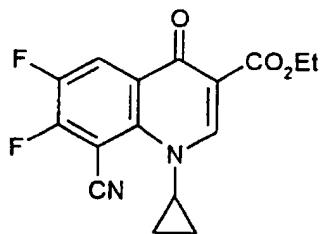
Stufe f: Ethyl-2-(3-Cyano-2,4,5-trifluoro-benzoyl)-3-cyclopropylamino-acrylat



5 30 g Eisessig werden bei 20°C zum Rohprodukt der Stufe e
zugetropft. Dann werden 15,75 g Cyclopropylamin in 30 ml Toluol
zugetropft. Die Mischung wird 1 Stunde bei 30°C gerührt. Dann
werden 200 ml Wasser zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt.
Die organische Phase wird abgetrennt, mit 100 ml Wasser
extrahiert, über Na₂CO₃ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das
rohe Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe
eingesetzt.

10

Stufe g: Ethyl-8-cyano-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylat



15 Eine Mischung des rohen Produkts aus Stufe f, 27,6 g K₂CO₃ und
80 ml DMF werden bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Dann
wird das Reaktionsgemisch in 750 ml/Eiswasser gegeben, der
Niederschlag abfiltriert, mit 80 ml kaltem Methanol gewaschen und
getrocknet.

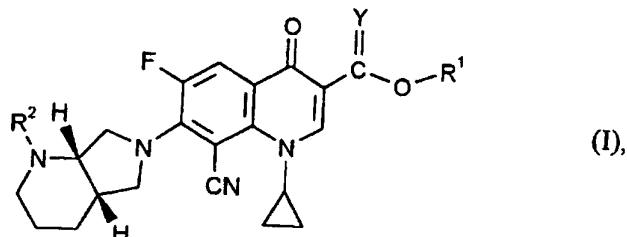
20 Ausbeute: 47 g

Schmelzpunkt 209-211°C.

Patentansprüche

1. Gegebenenfalls substituierte 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel (I)

5



in welcher

R^1 für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

10

R^2 für Wasserstoff, Benzyl, C_1 - C_3 -Alkyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, Reste der Strukturen $-CH=CH-COOR^3$, $-CH_2CH_2COOR^3$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, in denen R^3 für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur $R^4-(NH-CHR^5-CO)_n-$ steht, in der R^4 für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl oder den Rest $-COO$ -tert.-Butyl steht, R^5 für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Thioalkyl, Carboxyalkyl oder Benzyl steht und $n = 1$ oder 2 ist,

15

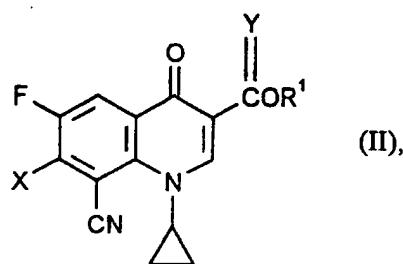
und

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht.

20

2. Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierten 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäuren, dadurch gekennzeichnet daß man Verbindungen der Formel (II)

- 29 -

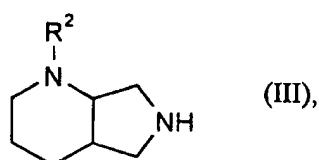


in welcher

R¹ und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

X für Halogen, insbesondere für Fluor oder Chlor steht,

5 mit 2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonanen der Formel (III)



in welcher

R² die oben angegebene Bedeutung hat

10 gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindemitteln umsetzt; gegebenenfalls wird anschließend der Carbonsäureester gespalten; gegebenenfalls werden anschließend Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Wasserstoff steht, N-alkyliert, N-alkenyliert oder N-acyliert.

3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

15 R¹ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

R² für Wasserstoff, Benzyl, C₁-C₃-Alkyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, Reste der Strukturen -CH=CH-COOR³,

- 30 -

5 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $\text{-CH}_2\text{COCH}_3$, in denen R^3 für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur $\text{R}^4\text{-(NH-CHR}^5\text{-CO)}_n$ - steht, in der R^4 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ oder den Rest -COO-tert.-Butyl steht, R^5 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Thioalkyl oder Benzyl steht und $n = 1$ oder 2 ist,

und

Y für Sauerstoff steht,

10 und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze sowie die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren.

4. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

15 R^1 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht,

20 R^2 für Wasserstoff, Methyl, (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl, Reste der Strukturen -CH=CH-COOR^3 , $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $\text{-CH}_2\text{COCH}_3$, in denen R^3 für Methyl oder Ethyl steht, oder einen Rest der allgemeinen Struktur $\text{R}^4\text{-(NH-CHR}^5\text{-CO)}_n$ - steht, in der R^4 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ oder den Rest -COO-tert.-Butyl steht, R^5 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl, Thioalkyl oder Benzyl steht und $n = 1$ oder 2 ist,

und

Y für Sauerstoff steht,

25 und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze sowie die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren.

- 31 -

5. 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und deren Ester.
6. Arzneimittel enthaltende Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in antibakteriellen Mitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/00637

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D471/04 A61K31/44 // (C07D471/04, 221:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 391 132 A (BAYER) 10 October 1990 see page 26, line 31 - page 27, line 27; claim 1 -----	1,6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

27 May 1997

02-06-1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/00637

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 391132 A	10-10-90	DE 3910663 A	04-10-90
		AU 638005 B	17-06-93
		AU 5231790 A	04-10-90
		CA 2013449 A	03-10-90
		CN 1046162 A	17-10-90
		JP 2289583 A	29-11-90
		NO 173547 C	29-12-93
		US 5140033 A	18-08-92
		US 5252734 A	12-10-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/00637

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D471/04 A61K31/44 // (C07D471/04, 221:00, 209:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 391 132 A (BAYER) 10. Oktober 1990 siehe Seite 26, Zeile 31 - Seite 27, Zeile 27; Anspruch 1 -----	1,6

<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und nur der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. Mai 1997	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 02-06- 1997
Name und Postanschrift der Internationale Recherchentbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Alfarro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00637

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 391132 A	10-10-90	DE 3910663 A	04-10-90
		AU 638005 B	17-06-93
		AU 5231790 A	04-10-90
		CA 2013449 A	03-10-90
		CN 1046162 A	17-10-90
		JP 2289583 A	29-11-90
		NO 173547 C	29-12-93
		US 5140033 A	18-08-92
		US 5252734 A	12-10-93

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)